

КЛИНИЧНАТА МЕДИЦИНА

Ельчанинова Т.И., Бренер А.Ю.

КУ «Криворожская городская клиническая больница № 2» «ДОС»

РОЛЬ КАРДИОМАРКЁРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Сердечнососудистые заболевания являются одной из главных причин смертности в развитых странах. Главными задачами у врачей, занимающихся ведением пациентов с острым инфарктом миокарда, являются достоверный и быстрый диагноз, оценка степени риска, прогноз заболевания и назначения адекватного лечения.

Кардиомаркёры играют очень важную роль в диагностике ОИМ. Все более широкое распространение в клинике приобретают экспресс-тесты для ранней диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ). На первом месте по популярности находятся тропонины (I и T), -кардиомаркёры которые в настоящее время играют ключевую роль в диагностике ОИМ и входят в список критериев универсального определения инфаркта миокарда. Открытие и внедрение во врачебную практику новых маркеров инфаркта миокарда, уровень которых меняется быстрее, чем уровень КФК-МВ или тропонинов, являются актуальными задачами современной кардиологии. Известно, что значительное количество тропонинов попадает в кровоток примерно через 6 часов со времени некроза сердечной мышцы, что затрудняет постановку своевременного диагноза и назначение адекватного лечения. По последним данным, высокочувствительные тесты на тропонины, могут определять повышение уровня этих маркеров в крови в первые часы после начала болевого синдрома. Известный ранний маркёр некроза миокарда, миоглобин, не подходит для достоверной диагностики ОИМ, так как он обладает низкой специфичностью.

Тропонины – это белки присутствующие в большом количестве в поперечно-полосатой мускулатуре. Они входят в состав сократительного аппарата клеток в виде тропонино – миозинового комплекса. Тропониновый комплекс состоит из трёх субъединиц: Т (связана с тропомиозином), I (является ингибиторным белком) и С (взаимодействует с ионами кальция). Различие функциональной роли каждого из пептидов определило и особенности их диагностического значения. Так, тропонин С, содержится как в скелетной мускулатуре, так и в кардиомиоцитах, следовательно, он не является кардиоспецифичным белком и не может использоваться в качестве маркёра некроза миокарда. В то же время изоформы тропонинов Т и I, содержащиеся в миокардиальной мышце, специфичны и используются для диагностики инфаркта миокарда..

Тропонины – довольно крупные белки, с молекулярной массой 37 кДа (тропонин I) и 24 кДа (тропонин T). Содержание этих двух белков в миокарде достаточно высокое и составляет для тропонина T около 5 мг/г, а для тропонина I приблизительно 10 мг/г. В миокарде эти белки в основном существуют в связанной форме, но небольшие количества также находятся в цитоплазме в свободной форме: 2,8-4,1% для тропонина I и 6-8% для тропонина T. При развитии некроза миокарда тропонины поступают в кровь, как в свободном, так и в связанном виде.

Исследования показывают, что у здоровых людей уровень тропонинов в крови чрезвычайно низок и даже выраженная ишемия без некроза кардиомиоцитов не приводит к повышению их концентрации в кровотоке.

Традиционные тесты на тропонины, начинают давать положительный сигнал через 4-7 часов от начала клинических проявлений ОИМ, и уровень тропонинов достигает пика через 12-24 часа. Далее, их повышенный уровень наблюдается до 10-14 дней для тропонина T и 5-7 дней для тропонина I, что соответствует поздней диагностике ОИМ. Следует отметить, что данное явление ограничивает применение традиционных тропониновых тестов для диагностики повторных ОИМ и для этого используются ранние маркёры некроза миокарда.

В клинической практике принято, что повышенным уровнем сердечных тропонинов считается превышение 99-го перцентиля здорового населения. Считается, что допустимое отклонение от 99-го перцентиля может быть не более 10%, а верхняя граница нормы (ВГН) для тропонинов варьирует в зависимости от литературного источника. Для тропонина T (ВГН) составляет 0,01-0,03 нг/мл (мкг/л), а диагностический уровень для ОИМ составляет 0,1 нг/мл (традиционные тесты) или 0,03 нг/мл (высокочувствительные тесты последнего поколения). Тропонин T является более устойчивым белком с точки зрения распада и окисления, и тест-системы для определения тропонина T хорошо стандартизованы.

В то же время тропонин I менее стабилен в кровотоке и подвергается действию протеаз крови, отщепляющих различные фрагменты и эпитопы, вследствие чего его диагностический уровень для ОИМ не стандартизован и может колебаться в достаточно широких пределах (наиболее часто 0,04-2,0 нг/мл) в зависимости от производителя тест-системы. Примечательно, что тропонин I даёт меньшее количество ложно положительных результатов у пациентов с почечной недостаточностью и повреждением скелетной мускулатуры, чем тропонин T (традиционные тропониновые тесты).

Тропониновые тесты обладают довольно высокой диагностической ценностью для ОИМ: по многим данным, чувствительность часто достигает 100%, при определении через 12-14 часов от начала ангинозных болей и специфичность так же высока: 85-100%. По этой причине тестирование кардиальных тропонинов с 2000 года считается «золотым стандартом» среди биохимических методов диагностики ОИМ. При нетипичной клинической картине острого коронарного синдрома диагноз ОИМ высоко вероятен, если наблюдается повы-

шение уровня тропонинов в крови в сочетании с инвертированным зубцом Т или депрессией сегмента ST на ЭКГ.

Руководствуясь современными консенсусными рекомендациями, при подозрении на ОИМ определение тропонинов, нужно проводить, по крайней мере два раза: при поступлении пациента и через 6-9 часов. Если первое измерение не показало повышенный уровень тропонина Т или I, но вероятность ОИМ высока, тогда необходимо провести дополнительное измерение между 12 и 24 часами после поступления. Для постановки диагноза ОИМ достаточно если повышенный уровень тропонина Т или I будет выявлен хотя бы один раз. Повторное определение выполняют, чтобы исследовать динамику изменения уровня биомаркера, что полезно при дифференциальной диагностике некроза миокарда, связанного с ОИМ, и некроза, вызванного другими причинами, такими как хирургическое вмешательство. Тем не менее, повторные тесты на тропонины не являются обязательными, если время поступления больного превышает 24 часа после начала симптомов заболевания.

Недавно разработанные высокочувствительные тесты (hscTn – high sensitive – высокочувствительный – англ.) способны с высокой точностью определять концентрации тропонинов в нанокolicествах (нг/л или пкг/мл) и выявлять их у здоровых лиц. Известно, что в норме причины выхода тропонинов в кровоток могут быть различные:

- маломасштабный некроз миоцитов. Это наиболее распространённый процесс, который может вызываться ишемическим или воспалительным состоянием, прямой травмой и токсическими причинами, включая сепсис;

- апоптоз, или запрограммированная смерть клеток. Апоптоз на фоне сохраненной целостности клеточных мембран, связан с активацией каспаз, вызывающих деградацию структурных белков миокарда, что может приводить к высвобождению тропонинов в кровоток;

- нормальный метаболизм миоцитов. На протяжении жизни, обновлению подвергаются около 50% кардиомиоцитов. Пока не ясно, связан ли процесс обновления миоцитов с высвобождением тропонинов в кровоток;

- высвобождение продуктов протеолитической деградации тропонинов из миоцитов. Возможно, что такой процесс может происходить без гибели миоцитов и без нарушения целостности клеточных мембран. В результате протеолиза образуются мелкие фрагменты тропонинов, которые проходят через неповреждённые клеточные мембраны;

- повышенная проницаемость клеточных мембран. Обратимое повреждение мембран кардиомиоцитов при напряжении миокарда или при ишемии позволяет тропонинам цитозоля выходить в кровоток;

- образование и высвобождение мембранных везикул.

Доказано, что тропонины в миоцитах содержатся в двух пулах: в структурном, когда находятся в миофибриллах, и цитозольном – в свободном от миофибрилл состоянии, в виде комплексов, содержащих их разные формы. Именно цитозольный пул выходит в кровоток при раннем развитии поврежденного миокарда и hscTn тесты фиксируют именно этот ранний выход цитозоль-

ных тропонинов в кровоток и отражают динамику этого процесса. Относительно более длительный и поздний выход тропонинов из разрушенных миофибрилл, обусловлен с более серьезными повреждениями миокарда.

Многочисленные наблюдения показывают, что при ОИМ сTnI быстро высвобождаются из миокарда и циркулируют как свободный сTnI, как бинарный комплекс сTnI-сTnC и как тройной комплекс сTnI-сTnC-сTnT.

Таким образом, нормальные уровни кардиальных тропонинов, определяемые большинством hscTn тестов, составляют 2-7 нг/л (0,002-0,007 нг/мл) (в зависимости от чувствительности конкретного диагностического набора). В общей популяции значения hs-сTn тестов, слегка превышающие уровень 99-ой перцентили, помогают выявить лиц с повышенным риском структурных заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин; короткий период ишемии, не связанный с явным ИМ, вызывает высвобождение в кровоток небольшого количества hs-сTn; при стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенные уровни hs-сTn связаны с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ; динамика циркулирующих уровней hs-сTn (повышение, постоянство, снижение) дифференцирует острый некроз кардиомиоцитов, от их хронического повреждения; с помощью серийных измерений hscTn диагноз ИМ можно подтвердить или исключить в первые часы после поступления.

В общем, любое повышение уровней тропонинов связано с прогнозом неблагоприятных исходов независимо от причины ситуации.

Литература:

1. Cardiac Markers / Ed. A.H.B. Wu – New Jersey, 1998
2. Шалаев С.В., Семухин М.В., Панин А.В. // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 84–89.
3. Cardiac panel for rapid quantification of CK-MB, myoglobin and troponin I. Product insert, 2004.
4. Сапрыкин Д.Б. Гипертропонинемии, не обусловленные повреждением миокарда, при остром коронарном синдроме / Д.Б. Сапрыкин // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С 25-28.
5. Сапрыкин Д.Б. Современный статус применения миокардиальных маркеров некроза при остром коронарном синдроме / Д.Б. Сапрыкин // Лабораторная медицина. – 2009. – №10. – С 35-38.
6. Вельков В.В. Революция в кардиологии – высокочувствительное определение кардиальных тропонинов – «тропонин-отрицательных» больше нет / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – № 4. – С. 24-43.
7. Вельков В.В. Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – № 1. – С. 47-52.